



AGENCE FRANÇAISE  
DE SÉCURITÉ SANITAIRE  
DES ALIMENTS

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

Maisons-Alfort, le 11 juin 2008

## AVIS

### **de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation d'un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales (substitut de protéines sans tyrosine, ni phénylalanine), pour les besoins nutritionnels en cas de tyrosinémie, à partir de 3 ans**

Par courrier reçu le 20 septembre 2007, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 19 septembre 2007 d'une demande d'évaluation d'un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales (substitut de protéines sans tyrosine, ni phénylalanine), pour les besoins nutritionnels en cas de tyrosinémie, à partir de 3 ans.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine », le 17 janvier et le 21 février 2008, l'Afssa rend l'avis suivant :

Le produit relève de l'article 1<sup>er</sup>, paragraphe 3c (« aliment incomplet du point de vue nutritionnel, qui ne peut donc constituer la seule source d'alimentation ») de l'arrêté du 20 septembre 2000 sur les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales. Liquide et prêt à l'emploi, il est proposé en gourdes de 130 mL. Présentant un apport énergétique de 71 kcal/100 mL, le produit, aromatisé à l'orange, est un mélange d'acides aminés indispensables et non indispensables, exempt de tyrosine et phénylalanine, avec des glucides (5,9 g/100 mL, composés de saccharose et amidon), des vitamines et minéraux, de la carnitine, de la taurine, et des traces de lipides. Il fait partie d'une gamme dont deux autres produits, en poudre, destinés aux patients atteints de tyrosinémie de type I, II et III, ont été précédemment évalués par l'Afssa (Afssa, 2006a ; Afssa, 2006b).

#### **Utilisation prévue du produit**

Les tyrosinémies de type I, II ou III sont des maladies héréditaires rares du métabolisme de la tyrosine, chaque type correspondant à une anomalie particulière du catabolisme de cet acide aminé. La tyrosinémie de type I est due à un déficit de l'enzyme finale de la voie conduisant de la tyrosine au fumarate et à l'acétoacétate, entraînant une forte élévation des concentrations des substrats en amont ainsi que des métabolites produits à partir de cette voie (Jorquera & Tanguay, 2001 ; Bergeron et al., 2003). La toxicité induite peut entraîner la mort de l'enfant atteint ou aboutir à des atteintes rénales, neurologiques et hépatiques, le risque d'hépatocarcinome étant très élevé et une transplantation hépatique pouvant être nécessaire, mais de moins en moins fréquemment (Koelink et al., 2006 ; Russo et al., 2001 ; Kim et al., 2000 ; Scott, 2006 ; van Spronsen et al., 1994).

Le traitement diététique de la tyrosinémie repose sur un régime pauvre en protéines, afin de (i) restreindre strictement l'apport de l'acide aminé dont le métabolisme est déficient, c'est-à-dire la tyrosine, ainsi que l'apport de phénylalanine convertie dans l'organisme en tyrosine et (ii) limiter l'élévation toxique des concentrations plasmatiques de substrats en amont de l'enzyme dont l'activité est déficiente. Le traitement diététique de la tyrosinémie permet de limiter les symptômes de la maladie et de réduire, en partie, le risque de complication (Ashorn et al., 2006 ; Bain et al., 1990 ; Suzuki et al., 1987 ; Machino et al., 1983 ; Ney et al., 1983).

#### **Composition nutritionnelle du produit**

Le dossier fourni par le pétitionnaire présente un argumentaire de très faible qualité.

En ce qui concerne les acides aminés totaux, le pétitionnaire indique que leur teneur est de 14 g/100 mL. Toutefois, il existe un doute sur cette valeur, liée à une incertitude, selon les pages du dossier, sur la présence de glutamine. En ce qui concerne les acides aminés indispensables, leurs teneurs, qui représentent souvent plus du double de celles dans les profils d'acides aminés de référence (FAO/WHO, 1990, WHO/FAO/UNU, 2007 ; Afssa, 2007) et 1,5 fois celles du profil moyen des protéines alimentaires (soja, pois, lait, viande de bœuf, œuf)<sup>1</sup>, sont très élevées. La teneur des acides aminés non indispensables totaux est donc plus faible que dans les protéines alimentaires étudiées.

Le produit contient de la taurine et de la carnitine, en quantités très faibles (0,05 et 0,03 mg/100 mL respectivement), le pétitionnaire ne présentant aucun élément de justification concernant leur adjonction.

Les glucides simples permettent d'améliorer le goût du produit qui contient par ailleurs des acides aminés libres aux goûts très prononcés.

En ce qui concerne les vitamines et minéraux, l'arrêté du 20 septembre 2000 prévoit, pour les aliments « incomplets du point de vue nutritionnel », que les teneurs en ces nutriments ne doivent pas dépasser les teneurs maximales fixées pour 100 kcal et indiquées en annexe de l'arrêté, « sans préjudice des modifications pour un ou plusieurs de ces éléments nutritifs rendues nécessaires par la destination du produit et dûment justifiées ».

Les teneurs, pour 100 kcal, en calcium (303 mg), phosphore (299 mg), chlore (237 mg), magnésium (113 mg), fer (5,9 mg), cuivre (700 µg), zinc (5,9 mg), manganèse (0,8 mg), iode (68 µg), molybdène (39 µg), chrome (23 µg), sélénium (23 µg) et vitamines A (273 µg), B<sub>1</sub> (0,6 mg), B<sub>2</sub> (0,7 mg), B<sub>3</sub> (6,7 mg), B<sub>5</sub> (2,1 mg), B<sub>6</sub> (0,7 mg), B<sub>8</sub> (51 µg), B<sub>9</sub> (108 µg), B<sub>12</sub> (1,3 µg), C (29 mg), D (3,5 µg), E (4,2 mg), K (27 µg), sont supérieures aux valeurs maximales réglementaires.

Les teneurs en vitamines et minéraux du produit dépassent donc les teneurs maximales réglementaires de l'arrêté du 20 septembre 2000 pour les 13 vitamines, et pour 12 minéraux sur 14 (le sodium et le potassium sont présents à la teneur, respectivement, de 154 et 283 mg/100 kcal). L'ampleur de ces dépassements est variable, de quelques dizaines de pour cent pour certains nutriments, jusqu'à environ 7 fois la teneur maximale pour la biotine. Le choix des teneurs en vitamines et minéraux du produit n'est pas argumenté par le pétitionnaire.

Toutefois, ces patients consomment d'autres aliments hypoprotidiques que ce type de substitut de protéines. Ces autres aliments contiennent peu d'énergie et de micronutriments.

Le pétitionnaire présente les apports en vitamines et minéraux induits par la consommation du produit (1) par un enfant de 4 à 6 ans qui en consommerait 1 à 2 gourdes par jour, (2) par des enfants de 7 à 9 ans et de 10 à 12 ans qui en consommeraient 2 à 3 gourdes par jour et (3) par des adolescents et adultes qui en consommeraient 2 à 3 gourdes par jour. Le pétitionnaire précise qu'il s'agit de quantité moyenne, et que la quantité exacte de gourdes est à évaluer par le prescripteur, en fonction de l'âge, du poids et de l'état clinique du patient. En outre, l'étude clinique fournie dans le dossier montre que, parmi les 7 individus inclus, âgés de 10 à 15 ans, 4 d'entre eux avaient une consommation plus élevée (4 gourdes par jour).

La comparaison des apports, calculés par le pétitionnaire sur la base d'une consommation de 1 à 3 gourdes par jour, et des limites de sécurité, définies par le Comité scientifique de l'alimentation humaine (CSAH) puis l'Autorité européenne de sécurité alimentaire (Aesa), montre que ces limites ne sont pas atteintes lors de la consommation du produit aux niveaux envisagés, sauf en ce qui concerne la vitamine B<sub>9</sub>. Pour cette vitamine, 2 et 3 gourdes de produit apportent à elles seules, respectivement, 200 et 300 µg/j, chiffres correspondant aux limites de sécurité du CSAH (SCF, 2000) de 1 à 3 ans et de 4 à 6 ans respectivement, mais inférieurs aux limites de sécurité pour les autres classes d'âge<sup>2</sup>. En conséquence, le produit étant destiné aux patients à partir de 3 ans, un apport de 2-3 gourdes par jour serait élevé pour les patients les plus jeunes.

<sup>1</sup> Données de composition du *United States Department of Agriculture* (USDA).

<sup>2</sup> 400 µg/j entre 7-10 ans, 600 µg/j entre 11 et 14 ans, 800 µg/j entre 15 et 17 ans et 1 mg/j pour les adultes.

## Acceptabilité du produit

Selon l'étude fournie par le pétitionnaire et qui a porté sur 3 patients atteints de tyrosinémie de type I, un patient atteint de type II et 3 patients atteints de type III, le produit est efficace et très bien accepté par les patients, qui ont tous souhaité continuer à l'utiliser à la fin de l'étude.

Ce produit, présenté sous une forme buvable, présente un intérêt pratique par rapport aux produits en poudre, ce qui améliore le confort de vie des patients.

L'osmolalité du produit est de 1900 mOsm.kg<sup>-1</sup>. L'Afssa a précédemment souligné le fait que « les effets à long terme de la consommation d'un produit très osmolaire sur le système digestif et en particulier pancréatique ne sont pas connus » (Afssa, 2006a ; Afssa, 2006b). En conséquence, la mention d'étiquetage « il est fortement recommandé de boire de l'eau après chaque prise » devrait être modifiée pour souligner davantage le caractère indispensable de la consommation d'eau après chaque prise du produit.

## Etiquetage, spécifications des ingrédients et stabilité du produit

Les mentions d'étiquetage, mis à part celle concernant la consommation d'eau discutée ci-dessus, ainsi que les fiches techniques de tous les ingrédients fournies dans le dossier, comprenant les résultats d'analyse des substances indésirables, ne soulèvent pas de commentaire particulier de la part de l'Afssa.

Concernant la durée de conservation, le pétitionnaire indique que les tests de stabilité sur le produit étaient en cours au moment de la rédaction du dossier. Toutefois, ses procédés de fabrication et ses ingrédients (à l'exception du mélange d'acides aminés) sont identiques à ceux de deux autres produits commercialisés par le pétitionnaire destinés aux patients atteints d'autres maladies du métabolisme des acides aminés, et pour lesquels une date limite de consommation de 9 mois a été fixée. Par ailleurs, la L-glutamine, si elle est effectivement présente, est un acide aminé susceptible d'être instable en solution. Toutefois, les tests fournis par le pétitionnaire sur un autre produit contenant cet acide aminé, ne montrent pas de dégradation de la glutamine au bout de 9 mois.

**En conclusion**, l'Afssa souligne le manque de rigueur scientifique dans la présentation du dossier et l'absence de justification du choix des teneurs en vitamines et minéraux du produit.

L'Afssa rappelle que le nombre quotidien de gourdes à consommer est à déterminer en fonction de l'aminogramme des patients. Le produit étant destiné aux patients dès l'âge de 3 ans, l'Afssa estime qu'un apport de 2 à 3 gourdes par jour serait trop élevé pour les patients les plus jeunes.

L'Afssa souligne, toutefois, le fait que la forme liquide et le conditionnement du produit rendent son utilisation facile et sont susceptibles d'améliorer le confort de vie des patients, pour qui la consommation de substituts de protéines est indispensable.

Enfin, l'Afssa recommande une modification de l'étiquetage afin de souligner le caractère impératif de la consommation d'eau après chaque prise du produit.

## Bibliographie

- Afssa (2006a) Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments du 17 octobre 2006 relatif à l'évaluation d'un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales, formulé pour les patients atteints de tyrosinémie de type I, II et III et âgés de 1 à 8 ans. (Saisine n° 2006-SA-0054). <http://www.afssa.fr>.
- Afssa (2006b) Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments du 17 octobre 2006 relatif à l'évaluation d'un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales, formulé pour les patients atteints de tyrosinémie de type I, II et III et âgés de plus de 8 ans. (Saisine n° 2006-SA-0060). <http://www.afssa.fr>.
- Afssa (2007) Rapport "Apports en protéines : consommation, qualité, besoins et recommandations". (Saisine 2005-SA-0042). <http://www.afssa.fr>.
- Ashorn, M., Pitkanen, S., Salo, M. K. & Heikinheimo, M. (2006) Current strategies for the treatment of hereditary tyrosinemia type I. *Paediatr Drugs*, 8, pp. 47-54.
- Bain, M. D., Purkiss, P., Jones, M., Bingham, P., *et al.* (1990) Dietary treatment eliminates succinylacetone from the urine of a patient with tyrosinaemia type 1. *Eur J Pediatr*, 149, pp. 637-9.
- Bergeron, A., Jorquera, R. & Tanguay, R. M. (2003) [Hereditary tyrosinemia: an endoplasmic reticulum stress disorder?]. *Med Sci (Paris)*, 19, pp. 976-80.

- FAO/WHO (1990) Protein quality evaluation: report of the joint FAO/WHO expert consultation, Bethesda, MD, USA, 4-8 December 1989, Rome, Italie, FAO/WHO.
- Jorquera, R. & Tanguay, R. M. (2001) Fumarylacetoacetate, the metabolite accumulating in hereditary tyrosinemia, activates the ERK pathway and induces mitotic abnormalities and genomic instability. *Hum Mol Genet*, 10, pp. 1741-52.
- Kim, S. Z., Kupke, K. G., Ierardi-Curto, L., Holme, E., *et al.* (2000) Hepatocellular carcinoma despite long-term survival in chronic tyrosinaemia I. *J Inherit Metab Dis*, 23, pp. 791-804.
- Koelink, C. J., van Hasselt, P., van der Ploeg, A., van den Heuvel-Eibrink, M. M., *et al.* (2006) Tyrosinemia type I treated by NTBC: how does AFP predict liver cancer? *Mol Genet Metab*, 89, pp. 310-5.
- Machino, H., Miki, Y., Kawatsu, T., Kida, K., *et al.* (1983) Successful dietary control of tyrosinemia II. *J Am Acad Dermatol*, 9, pp. 533-9.
- Ney, D., Bay, C., Schneider, J. A., Kelts, D., *et al.* (1983) Dietary management of oculocutaneous tyrosinemia in an 11-year-old child. *Am J Dis Child*, 137, pp. 995-1000.
- Russo, P. A., Mitchell, G. A. & Tanguay, R. M. (2001) Tyrosinemia: a review. *Pediatr Dev Pathol*, 4, pp. 212-21.
- SCF (2000) Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Folate (expressed on 19 October 2000). SCF/CS/NUT/UPPLEV/18 Final. 28 November 2000. [http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out80e\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out80e_en.pdf).
- Scott, C. R. (2006) The genetic tyrosinemas. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 142, pp. 121-6.
- Suzuki, Y., Konda, M., Imai, I., Imamura, H., *et al.* (1987) Effect of dietary treatment on the renal tubular function in a patient with hereditary tyrosinemia. *Int J Pediatr Nephrol*, 8, pp. 171-6.
- van Spronsen, F. J., Thomasse, Y., Smit, G. P., Leonard, J. V., *et al.* (1994) Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology*, 20, pp. 1187-91.
- WHO/FAO/UNU (2007) Protein and amino acid requirements in human nutrition. Report of a Joint WHO/FAO/UNU Expert consultation (2002). Geneva, Suisse, WHO.

**Mots-clés :** adultes – enfants – ADDFMS – maladies métaboliques – acide aminé – vitamines - minéraux

**La Directrice Générale**

**Pascale BRIAND**

27-31, avenue  
du Général Leclerc  
94701  
Maisons-Alfort cedex  
Tel 01 49 77 13 50  
Fax 01 49 77 26 13  
[www.afssa.fr](http://www.afssa.fr)

REPUBLIQUE  
FRANÇAISE